

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Giessen
(Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H.-G. Lasch)

**Experimentelle Untersuchungen zur CO₂-abhängigen
Atemregulation bei dauerdialysierten Uraemie-Patienten
im Vergleich zu Gesunden**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von
Stefan Eike Streller
aus Rawitsch

Giessen 1971

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Giessen
(Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H.-G. Lasch)

**Experimentelle Untersuchungen zur CO₂-abhängigen
Atemregulation bei dauerdialysierten Uraemie-Patienten
im Vergleich zu Gesunden**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von
Stefan Eike Streller
aus Rawitsch

Giessen 1971

Dekan: Prof. Dr. H.-G. Lasch
Referent: Priv. Doz. Dr. D. Nolte
Correferent: Prof. Dr. H. J. Dengler



I n h a l t

	Seite
1. Einleitung	3
2. Untersuchungsgut und Methodik	7
3. Versuchsablauf	11
4. Ergebnisse	15
4.1 Vergleich Lungengesunde - Uraemie-Patienten	15
4.2 Uraemie-Patienten vor und nach Dialyse	18
4.3 Atemmechanische Untersuchungen	18
5. Diskussion	22
6. Zusammenfassung	27
7. Literatur	28



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

Lungen und Nieren teilen sich in die Regulation des Säure-Basen-Haushaltes. Dabei kommt den Nieren die Aufgabe zu, die im Organismus anfallenden "fixen" Säuren zu eliminieren, die bei der Oxydation schwefelhaltiger Aminosäuren und bei der Oxydation und Hydrolyse isoelektrischer Phosphorproteine entstehen. Den Lungen kommt die Aufgabe zu, das Stoffwechselendprodukt CO_2 als "flüchtige" Säure aus dem Körper zu entfernen. (28).

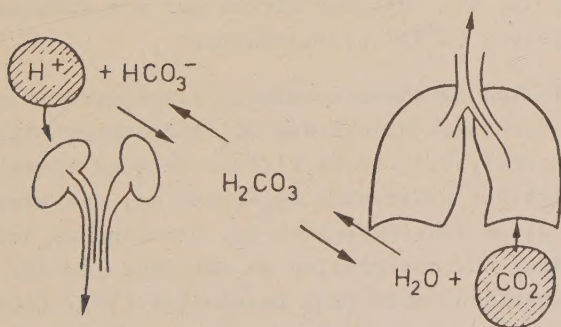


Abb. 1: Wechselbeziehung zwischen der Ausscheidung "flüchtiger" Säure durch die Lungen und der Ausscheidung "fixer" Säure durch die Nieren. Die Reaktion $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ wird durch Karboanhydrase katalysiert.
(aus NOLTE, D.: Pulm. Regulation des Säure-Basen-Haushaltes
Med. Mschr. 23, 309 (1969))

Die Lungen scheiden pro Tag ca. 200 mal soviel saure Valenzen aus wie die Nieren. Änderungen des Blut-pH erfolgen durch die Lungen schneller als durch die Nieren.

Die äußere Atmung fungiert im Regelkreis des Säure-Basen-Haushaltes als Stellglied. Die entscheidende Regelgröße ist der arterielle $p\text{CO}_2$ (23), dessen Anstieg zu einer Reizung der Fühler im Boden des IV. Ventrikels führt. Die Fühler sprechen jedoch nicht nur auf eine Erhöhung des arteriellen CO_2 -Druckes an, sondern auch auf eine Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration im Blut bzw. Liquor cerebrospinalis (22). Damit ist gewährleistet, daß nicht nur respiratorische, sondern auch metabolische Störungen des Säure-Basen-Haushaltes eine Information auslösen. So ist etwa $2/5$ der Wirkung des Atemgases CO_2 nichts anderes als ein unspezifischer Säurereiz (22). Experimentell kann man eine Ventilationssteigerung sowohl durch intravenöse Injektion von sauren Valenzen (24) als auch durch Erhöhung des arteriellen CO_2 -Druckes erreichen (2, 7, 13, 17, 20). Der Effekt ist als Zunahme des Atemminutenvolumens (AMV) objektivierbar.

Eine kontinuierlich zunehmende Reizung des Atemzentrums kann experimentell durch das Modell des CO_2 -Rückatmungs-Versuches erzeugt werden (2,7,13,17,18,20,21,29). Während eines solchen Versuches steigt der arterielle CO_2 -Druck an; das Atemminutenvolumen (AMV) nimmt kontinuierlich zu. Die Zunahme des AMV in l/min pro Anstieg des arteriellen CO_2 -Druckes (mm Hg) wird als "Erregbarkeitsquotient" (EQ) bezeichnet (17). Dabei sind normale oder zumindest konstante atemmechanische Parameter von Lunge und Thorax Voraussetzung für eine zuverlässige Aussage des ermittelten "EQ". Aus dem Maß der auf einen bestimmten CO_2 -Reiz hin eintretenden Ventilationssteigerung läßt sich also die Regelfunktion des Atemzentrums beurteilen.

Von Patienten mit akuter metabolischer Azidose - z.B. im Coma diabetikum - ist bekannt, daß sie über die Lunge kompensatorisch vermehrt CO_2 abbrauchen, um die überschüssigen sauren Valenzen aus dem Körper zu eliminieren. Daher hyperventilieren sie. Es resultiert die bekannte "KUSSMAULsche Atmung". Patienten mit chronischer metabolischer Azidose zeigen demgegenüber keine so deutliche Ventilationssteigerung.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden experimentellen Untersuchungen wurden mit den folgenden zwei Fragen begonnen:

1. Erfährt die Regulation des Säure-Basen-Haushaltes bei Uraemie-Patienten mit chronischer metabolischer Azidose in der Weise eine Veränderung, daß die durch einen definierten CO_2 -Reiz auszulösende Ventilationssteigerung gegenüber gesunden Kontrollpersonen vermindert ist?
2. Ändert sich die CO_2 -sensible Atemregulation im akuten Rückatmungsversuch, wenn man bei Uraemie-Patienten die Wasserstoffionenkonzentration im Blut künstlich normalisiert?

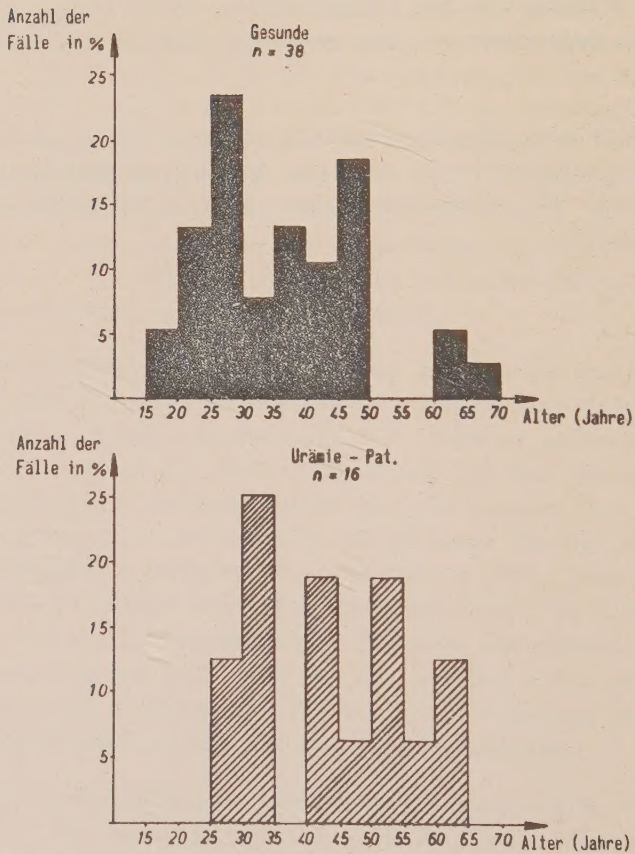


Abb. 2: Altersverteilung der Kontrollgruppe und der Uraemie-Patienten

2. Untersuchungsgut und Methodik

2.1 Untersuchungsgut (Abb. 2)

2.11 38 Lungengesunde im Alter von 18 bis 66 Jahren ($\bar{x}$ = 35 J.)

2.12 16 Patienten mit Uraemie (teils chron. Glomerulonephritis, teils chron. Pyelonephritis) im Alter von 25 bis 62 Jahren ($\bar{x}$ = 43 J.). Die Untersuchungen erstreckten sich über einen Zeitraum von 14 Monaten, während dem die Patienten im Dauerdialyseprogramm der Med. Klinik der Justus Liebig-Universität standen.

2.2 Methodik

2.21 Die Bestimmung des arteriellen Sauerstoffdruckes, der aktuellen Wasserstoffionenkonzentration und des arteriellen Kohlendioxiddruckes wurde mit Kapillarblut aus dem hyperaemisierten Ohrläppchen mittels direkt anzeigender Mikroelektroden durchgeführt. Das aus dem hyperaemisierten Ohrläppchen mit Hilfe von heparinisierten Kapillaren entnommene Blut entspricht nach Untersuchungen von ULMER, BERTA u. REICHEL (35) in seinem O_2 -Partialdruck mit hinreichender Genauigkeit dem arteriellen pO_2 . Ebenso genügt es für die Bestimmung des Kohlendioxiddruckes und der aktuellen Wasserstoffionenkonzentration, zumal die arteriovenösen pH- und pCO_2 -Differenzen relativ gering sind.

2.211 Der Sauerstoffdruck wurde mit einer Teflon-überzogenen Platinelektrode, System Clark, modifiziert als Kugelelektrode von D.W. LÜBBERS u. WINDISCH (Combitest, Fa. Eschweiler, Kiel) gemessen.

Ein im Glas eingeschmolzener dünner Platindraht wird mit einer Teflonmembran überzogen. Die Teflonmembran stellt die teilweise Begrenzung der Analysenkammer dar. Das über Glasröhrchen in die Analysenkammer eingebrachte Blut steht in Kontakt mit der Teflonmembran. Durch diese Membran diffundiert der Sauerstoff. Entsprechend dem Sauerstoffpartialdruck des Blutes stellt sich ein Partialdruckgefälle zur Platinelektrode ein, an welcher der Sauerstoff reduziert wird. Der Reduktionsstrom hängt ab von dem pro Zeiteinheit diffundierenden Sauerstoffvolumen und hiermit vom O_2 -Druck an der Platinelektrode (38).

2.212 Die aktuelle Wasserstoffionenkonzentration, sowie der Bikarbonatgehalt wurden mit dem ASTRUP-Gerät (Fa. Radiometer, Kopenhagen) bestimmt. Die direkt messende Elektrode besitzt eine Glasmembran, die nur von H^+ -Ionen passiert werden kann. Der Bikarbonatgehalt wird durch drei pH-Messungen aus dem SIGGAARD-ANDERSEN-Nomogramm (33) ermittelt, wobei zwei pH-Messungen aus mit bekannten CO_2 -Partialdruck tonometrierten Blutproben erfolgen (3,4). Die dritte pH-Messung ist der akt. pH-Wert.

2.213 Der arterielle CO_2 -Druck wurde ebenfalls "direkt" gemessen und zwar mit einer modifizierten pH-Elektrode. Es handelt sich dabei um eine Glaselektrode mit Teflonüberzug, durch die CO_2 leicht diffundieren kann. (Combitest, Fa. Eschweiler, Kiel), wie sie von GERTZ u. LOESCHKE (14), GLEICHMANN u. LÜBBERS (15) und anderen angegeben wurde.

Für Wasser und darin gelöste Substanzen sowie für Wasserstoffionen ist die Membran undurchlässig. Der kapillare Spalt zwischen Teflonmembran und Glaselektrode ist mit 10^{-3} molarer $NaHCO_3$ -Lösung gefüllt. Entsprechend dem CO_2 -Druck der Flüssigkeit bzw. der Gase in der Analysenkammer verändert sich die Wasserstoffionenkonzentration im kapillaren Spalt, deren pH-Wert gemessen wird. Die Eichkurve kann mit Gasgemischen aufgestellt werden. Zwei Gasgemische genügen, da die pH-Elektrodenanzeige dem Logarithmus des CO_2 -Druckes direkt proportional ist (38).

2.22 Die kontinuierliche Registrierung des Atemminutenvolumens (AMV) erfolgte mit Hilfe eines Pneumotachographen durch Integration des Pneumotachogramms über die Zeit und Addition über jeweils eine halbe Minute. Der Vorteil der Pneumotachographie liegt im offenen System, sowie in der relativ trägheits- und widerstandsarmen Registrierung der Meßwerte im Gegensatz zur herkömmlichen Spirographie (38). Der Strömungswiderstand des verwendeten Pneumotachographen (Fa. E. Jaeger, Würzburg) betrug nur 0,36 cm WS/l/sec.

2.23 Untersuchungen der Atemmechanik

Der Erregbarkeitsquotient (EQ) sagt nur dann etwas über die CO_2 -Sensibilität des Atemzentrums aus, wenn die atemmechanischen Faktoren der Ventilation nicht verändert sind. Daher

wurden als zusätzliche Parameter mittels Ganzkörperplethysmographie der bronchiale Strömungswiderstand (Resistance) und das intrathorakale Gasvolumen (IGV), mittels Ösophagusballonkatheter die Volumendehnbarkeit der Lungen (statische Compliance) ermittelt (30).

- 2.231 Die Messung des bronchialen Strömungswiderstandes (Atemwegsresistance) und des intrathorakalen Gasvolumens (IGV) wurde mit einem "volumenkonstanten" (11,12,26,36) Ganzkörperplethysmographen (Bodytest, Fa. E. Jaeger, Würzburg) durchgeführt, der die atemsynchronen Volumenänderungen der Lungen als Volumenänderung des ganzen Körpers mißt. Vorteilhaft dabei ist, daß man außer der Atemwegsresistance auch das IGV in einem Meßgang ermitteln kann (38). Die ganzkörperplethysmographischen Meßgrößen können nach Ermittlung der Steigungswinkel direkt aus Nomogrammen abgelesen werden (25).
- 2.232 Als Maß für die elastischen Kräfte, die in der Lunge wirksam sind, wurde mittels Ösophagusballonkatheter die Volumendehnbarkeit der Lunge mit Hilfe der Druck-Volumen-Beziehung unter "quasistatischen" Bedingungen bestimmt. Statt des intrathorakalen Druckes mißt man den Ösophagusdruck, der die Druckschwankungen zwischen Lunge und Brustkorb in ausreichender Genauigkeit wiedergibt (6,8,9,10,38).

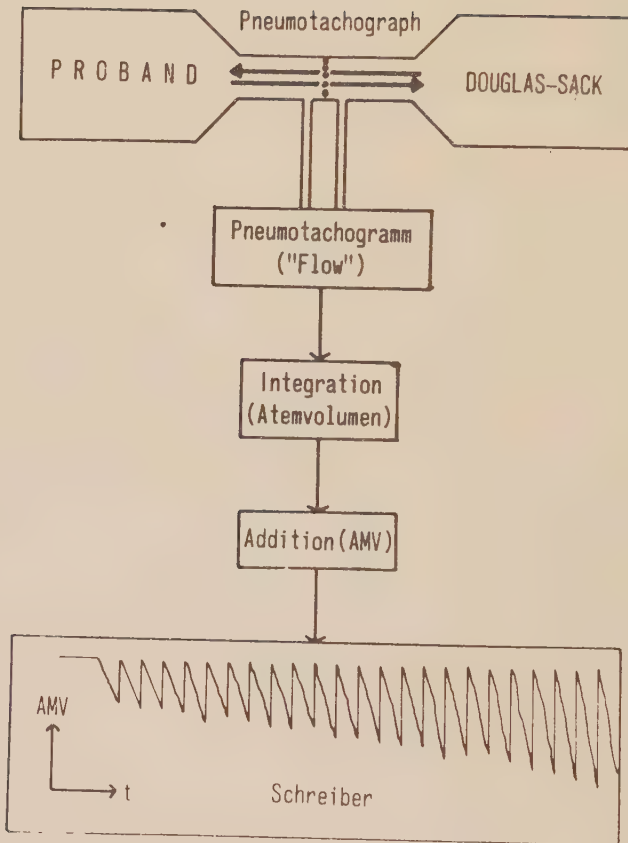


Abb. 3: Schematische Darstellung des CO₂-Rückatmungsversuches
(AMV = Atemminutenvolumen)

3.

Versuchsablauf

CO₂-Rückatmungsversuch (Abb. 3)

Die Versuchsperson befindet sich halb liegend auf einer Untersuchungsliege und ist über ein Mundstück mit dem Pneumotachographen verbunden. Die Nase ist dabei durch eine Klemme verschlossen. Zunächst atmet die Versuchsperson reine Außenluft. Nach einer Ruhe- und Adaptationszeit von 10 - 15 Min. erfolgt die erste Entnahme von Blut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen mittels einer heparinisierten Kapillare. Die sofortige Messung von pO₂ und pCO₂ mit dem Combitestgerät von Eschweiler und des pH mit dem Astrup-Gerät schließt sich an. Dann werden der Versuchsperson ca. 150 l eines auf 50 % O₂-Gehalt angereicherten Luftgemisches aus einem Douglas-Sack angeboten. Der Proband atmet "im geschlossenen System" in den Douglas-Sack zurück. Alle zwei bis drei Minuten wird eine Blutgas-Analyse durchgeführt. Während des gesamten Versuchablaufs wird das AMV nach bereits beschriebener Methode kontinuierlich registriert. Ein Versuch dauert ca. 45. Minuten. Bei einem Atemminutenvolumen von max. 50 l. wurde der Versuch beendet.

Trägt man die Einzelmeßwerte in ein Koordinatensystem ein (Ordinate = AMV, Abszisse = pCO₂), so läßt sich statistisch eine Regressionsgerade ermitteln, deren Steigung dem Quotienten $\Delta \text{AMV} / \Delta \text{pCO}_2$ (l/min/mm Hg) entspricht. Dieser Wert - auf die Körperoberfläche des Probanden umgerechnet - wird im folgenden Erregbarkeitsquotient (Eq) genannt (Abb. 4).

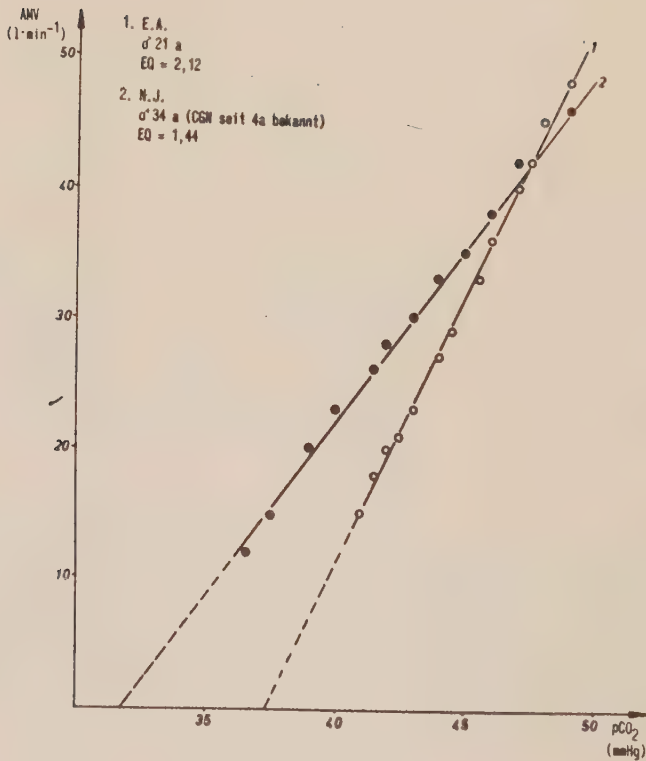


Abb. 4: Meßergebnisse eines Rückatmungsversuches bei einer Kontrollperson (1), sowie bei einem Uraemie-Patienten (2). Ordinate: Atemminutenvolumen, Abszisse: arterieller Kohlendäuredruck. Die Steigung der Geraden entspricht jeweils dem Erregbarkeitsquotienten (EQ)
(CGN = chron. Glomerulonephritis)

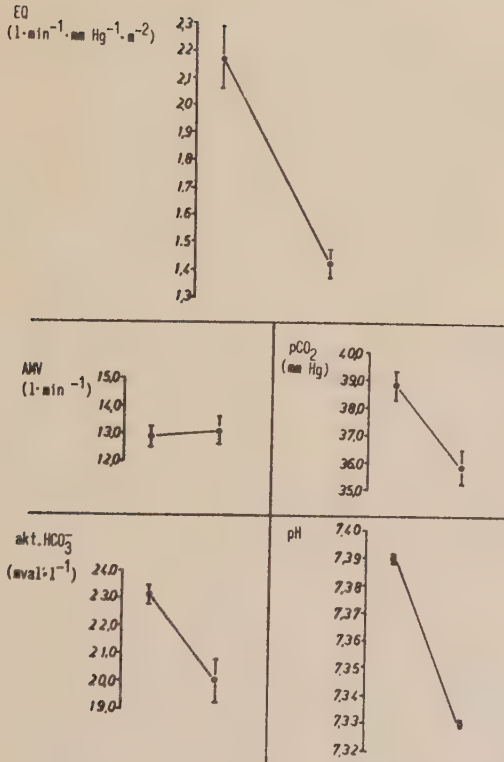


Abb. 5: Mittelwerte und mittlere Fehler der Kontrollgruppe (n = 38) und der Uraemie-Patienten (n = 16) vor Dialyse. Die Gruppe der Uraemie-Patienten (2. Wert) ist in Beziehung gesetzt zum Kollektiv der Lungengesunden (siehe auch Tab.I)
 (EQ = Erregbarkeitsquotient)
 (AMV = Atemminutenvolumen)

	Uraemie-Patienten vor Dialyse n = 16		G e s u n d e n = 38		Uraemie-Patienten nach Dialyse n = 11			
	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s		
AMV (l/min)	13,1 $\pm$ 0,51	2,02	0,40-p<0,35	12,9 $\pm$ 0,30	1,91	0,10-p>0,05	14,0 $\pm$ 0,72	2,41
pCO ₂ (mm Hg)	35,8 $\pm$ 0,66	2,66	0,0025>p<0,0005	38,8 $\pm$ 0,52	3,24	0,40-p>0,35	38,5 $\pm$ 0,69	2,25
akt. pH	7,33 $\pm$ 0,01	0,05	p<0,0005	7,39 $\pm$ 0,01	0,03	p<0,0005	7,43 $\pm$ 0,01	0,03
akt. HCO ₃ (mval/l)	20,0 $\pm$ 0,77	3,07	p<0,0005	23,1 $\pm$ 0,34	2,09	0,0025-p<0,0005	25,5 $\pm$ 0,72	2,49
E _Q l/min/m ² /mm Hg	1,42 $\pm$ 0,05	0,20	p<0,0005	2,17 $\pm$ 0,11	0,65	p<0,0005	1,48 $\pm$ 0,11	0,37

Tab. I Mittelwerte ($\bar{x}$), mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) und Standardabweichungen (s) des Atemminutenvolumens, des arteriellen Kohlendruckes, des pH-Wertes, des aktuellen Bikarbonates und des Erregbarkeitsquotienten für 38 Lungengesunde, 16 Uraemie-Patienten vor Dialyse und 11 Uraemie-Patienten nach Dialyse.

Tab. I Mittelwerte ($\bar{x}$), mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) und Standardabweichungen (s) des Atemminutenvolumens, des arteriellen Kohlendruckes, des pH-Wertes, des aktuellen Bikarbonates und des Erregbarkeitsquotienten für 38 Lungengesunde, 16 Uraemie-Patienten vor Dialyse und 11 Uraemie-Patienten nach Dialyse.

E r g e b n i s s e

.1 Vergleich Lungengesunde - Uraemie-Patienten (Tab.I, Abb.5)

.11 Ruheatemminutenvolumen

Durch die Versuchsbedingungen (Pneumotachograph) wurde ein zusätzlicher Totraum geschaffen. Deshalb liegen die Mittelwerte der Atemminutenvolumina gegenüber Vergleichswerten aus der Literatur relativ hoch. Bei den Lungengesunden beträgt der Mittelwert des AMV in Ruhe 12,9 l/min, bei den Uraemie-Patienten vor Dialyse 13,1 l/min und nach Dialyse 14,0 l/min. Ein statistisch gesicherter Unterschied der drei Gruppen untereinander besteht nicht.

.12 Arterieller CO₂-Druck

Der arterielle CO₂-Druck beträgt bei der Kontrollgruppe im Mittel 38,8 mm Hg und bei den Uraemiepatienten vor Dialyse 35,8 mm Hg. Beide Kollektive verhalten sich voneinander signifikant verschieden. Kein signifikanter Unterschied besteht dagegen zwischen dem Kollektiv der Lungengesunden und dem der Uraemie-Patienten nach Dialyse, für die ein Mittelwert von 38,5 mm Hg ermittelt wurde.

.13 Erregbarkeitsquotient (EQ) (Abb.6, 7)

Der "EQ" des Atemzentrums (bezogen auf m² Körperoberfläche) ist definiert als Quotient aus der Zunahme des AMV und dem Anstieg des arteriellen pCO₂.

Für das gesunde Kollektiv ergaben die Messungen einen "EQ" von 2,17 l/min/m²/ mm Hg, für die Uraemie-Patienten vor Dialyse von 1,42 und nach Dialyse einen "EQ" von 1,48. Für die beiden letzten Gruppen bestand im Vergleich zur Kontrollgruppe jeweils ein hochsignifikanter Unterschied.

.14 Wasserstoffionenkonzentration

Für das gesunde Kollektiv wurde im Mittel ein pH von 7,39 gemessen; demgegenüber lag der Mittelwert für die Uraemie-Patienten vor Dialyse mit 7,33 nur gering, aber signifikant niedriger. Nach Dialyse stieg der Mittelwert von pH 7,33 auf 7,43 an.

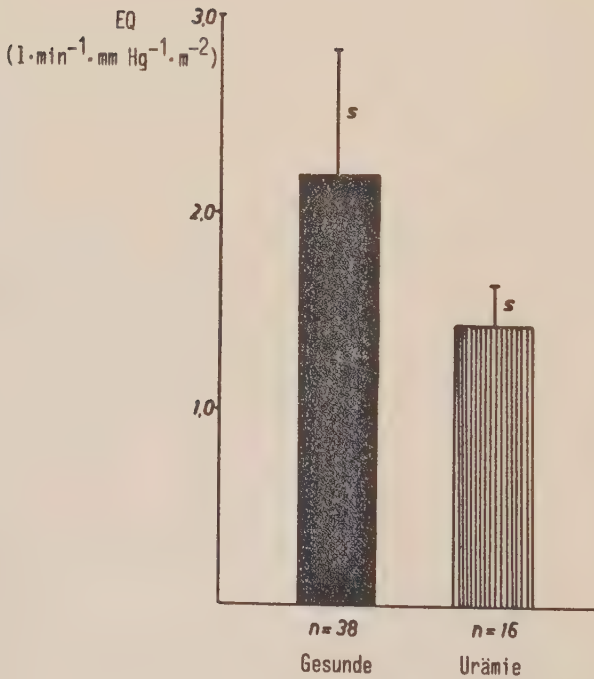


Abb. 6: Vergleich zwischen dem mittleren Erregbarkeitsquotienten (EQ) der Lungengesunden und der Urämie-Patienten mit Angabe der Standardabweichungen (s). Die Verminderung des EQ ist bei den Urämie-Patienten signifikant gegenüber der Kontrollgruppe.

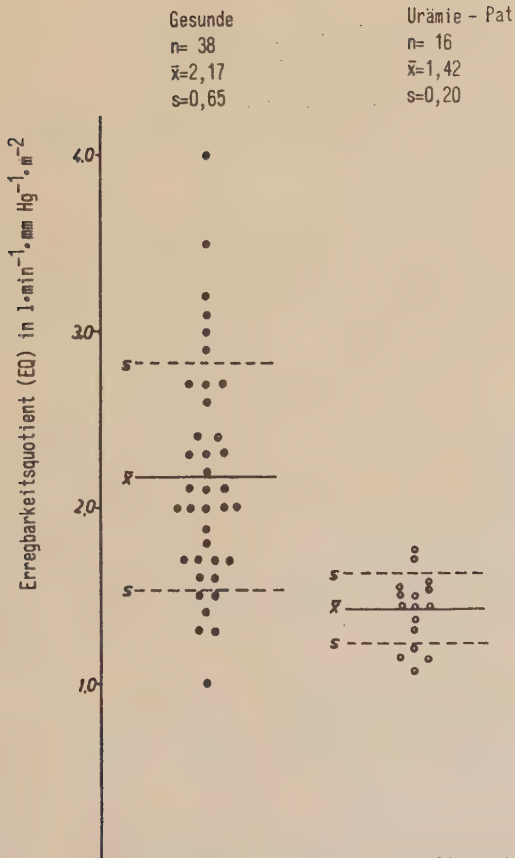


Abb. 7: Gegenüberstellung der Erregbarkeitsquotienten der Kontrollpersonen und der Urämie-Patienten mit Angabe des mittleren EQ ($\bar{x}$) und der Standardabweichung (s) für beide Kollektive.

Damit liegt der Mittelwert des pH bei den Uraemie-Patienten nach künstlicher Beseitigung der bestehenden metabolischen Azidose ebenso an der oberen Grenze der Norm wie der Mittelwert für das aktuelle Bikarbonat von 25,5 mval/l.

4.2 Vergleich vor und nach Dialyse (Tab.II, Abb.8)

Da für den Doppelversuch nur 11 Patienten zur Verfügung standen, weichen die Mittelwerte - wenn auch nur geringfügig - von den aus dem Gesamtkollektiv der Uraemie-Patienten (n = 16) errechneten Mittelwerten ab.

Signifikant verschieden waren die Mittelwerte des aktuellen pH (7,32 vor gegenüber 7,43 nach Dialyse), des aktuellen Bikarbonates (20,0 mval/l vor gegenüber 25,5 mval/l nach Dialyse) und des Standardbikarbonates (20,4 mval/l vor gegenüber 25,4 mval/l nach Dialyse).

Bei dem arteriellen pCO_2 mit 36,9 mm Hg vor Dialyse und 38,5 mm Hg nach Dialyse ist ein Unterschied statistisch nicht genau zu sichern.

Dagegen waren die Mittelwerte der Atemminutenvolumina mit 13,4 l/min vor Dialyse und 14,0 l/min nach Dialyse, sowie des Erregbarkeitsquotienten (1,44 gegenüber 1,48 l/min/m²/mm Hg vor und nach Dialyse) nicht signifikant verschieden.

4.3 Atemmechanische Untersuchungen (Tab.III)

Wegen der zu starken Belastung (vor allem bei der Messung der statischen Lungen-Compliance) wurden nur 5 Uraemie-Patienten atemmechanisch untersucht.

Aus einer Untersuchungsreihe von NOLTE an 181 20 - 30-jährigen Personen war die normale Atemwegsresistance (Mittelwert $1,8 \pm 0,5$ cm WS/l/sec) bekannt. Die Ergebnisse wurden den eigenen Untersuchungen zugrunde gelegt.

(Die einzelnen Werte sind zu entnehmen aus Tab. III).

n = 11	Uraemie-Patienten vor Dialyse		Signifikanz	Uraemie-Patienten nach Dialyse	
	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s		$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s
AMV (l/min)	$13,4 \pm 0,70$	2,31	$0,25 > p > 0,20$	$14,0 \pm 0,72$	2,41
pCO ₂ (mm Hg)	$36,9 \pm 0,83$	2,77	$0,10 > p > 0,05$	$38,5 \pm 0,69$	2,25
akt. pH	$7,32 \pm 0,05$	0,17	$p < 0,0005$	$7,43 \pm 0,01$	0,03
Stand. HCO ₃ ⁻ (mval/l)	$20,4 \pm 0,70$	2,55	$p < 0,0005$	$25,4 \pm 0,60$	2,02
Akt. HCO ₃ ⁻ (mval/l)	$20,0 \pm 0,97$	3,24	$p < 0,0005$	$25,5 \pm 0,72$	2,49
EQ l/min/m ² /mm Hg	$1,44 \pm 0,07$	0,22	$0,35 > p > 0,30$	$1,48 \pm 0,11$	0,37

Tab. II Vergleich der einzelnen Meßgrößen (Mittelwerte $\bar{x}$, mittlere Fehler $s_{\bar{x}}$, Standardabweichungen s) für 11 Uraemie-Patienten vor und nach Dialyse mit

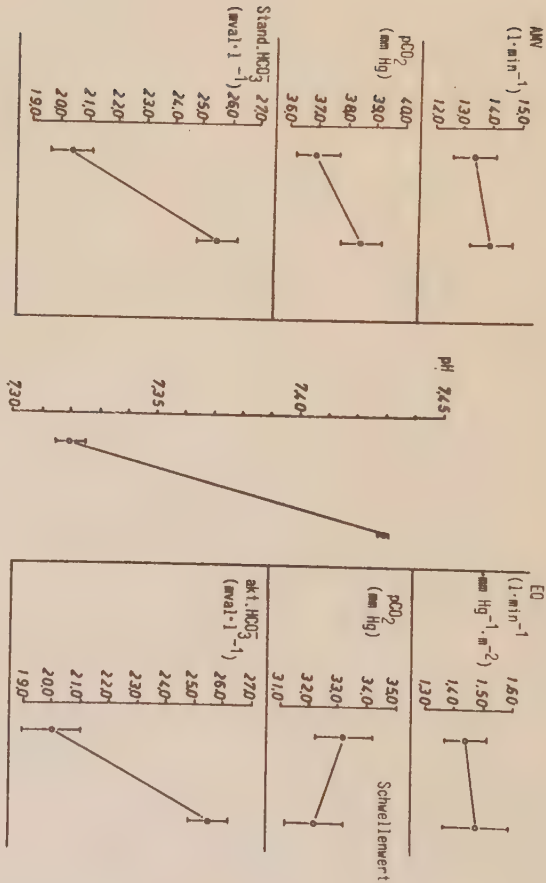


Abb. 8: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte der einzelnen Meßergebnisse bei 11 Uraemie-Patienten vor und nach Hämodialyse. (siehe auch Tab. II).

n = 5	VK (ml)	R cm WS/l/sec	IGV (ml)	C (ml/cm/WS)
$\bar{x} \pm s\bar{x}$	3840 $\pm$ 217,40	2,12 $\pm$ 0,42	3410 $\pm$ 325,0	235,2 $\pm$ 38,30
s	487,0	0,95	728,0	84,0

Tab. III Mittelwerte ($\bar{x}$), mittlere Fehler ($s\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der atemmechanischen Meßgrößen von 5 Uraemie-Patienten.
(VK = Vitalkapazität; R = Atemwegsresistance; IGV = intrathorakales Gasvolumen; C = statische Lungen-Compliance).

5.

D i s k u s s i o n

Zur Prüfung der CO_2 -Sensibilität des Atemzentrums wurde in dieser Arbeit ein Parameter zugrunde gelegt, dessen Größe wesentlich von der Art der angewandten Methodik abhängt. Das trifft für die pCO_2 -Erhöhung - den "Reiz" - ebenso wie für die Atemminutenvolumensteigerung - die Reizantwort - zu. Am methodisch einfachsten hat sich die Bestimmung des alveolären pCO_2 (17,18,24) erwiesen. Dem steht jedoch entgegen, daß selbst vom Lungengesunden "wahre" Alveolarluft nur sehr schwer zu gewinnen ist. Bei den dargestellten Untersuchungen wurde daher stattdessen der arterielle pCO_2 zugrunde gelegt. Der arterielle pCO_2 ist im Rahmen dieser Fragestellung dem alveolären pCO_2 überlegen, weil er eher als ein repräsentatives Maß für den am Atemzentrum wirksam werdenden CO_2 -Reiz angesehen werden kann. Weiterhin ergibt sich die Möglichkeit, die Erregbarkeit des Atemzentrums dadurch zu prüfen, daß man dem Probanden definierte CO_2 -Luftgemische anbietet und jeweils die daraufhin erfolgende Ventilationssteigerung registriert. Da mit einer derartigen Methodik ein echtes steady state ohnehin nicht erreichbar ist, wurde vielmehr die Form der CO_2 -Rückatmung gewählt. Dabei steigt die CO_2 -Konzentration im Rückatmungsbeutel, in der Lunge und im Blut des Probanden kontinuierlich an.

Die auf den CO_2 -Reiz hin eintretende Ventilationssteigerung haben die meisten bisherigen Untersucher dadurch objektiviert, indem sie mit Hilfe eines geschlossenen Spirometersystems fortlaufend das Atemminutenvolumen registrierten (2,7,13,18,20,21,31). Bei den eigenen Untersuchungen wurde stattdessen (siehe Kapitel Methodik) mit Hilfe der Pneumotachographie ein Verfahren verwendet, das einen wesentlich geringeren apparativen Widerstand besitzt.

Die Unterschiede in der angewandten Methodik mußten bei den einzelnen Autoren zwangsläufig zu unterschiedlichen Ergebnissen für den Erregbarkeitsquotienten führen (13,16,17,23,24,31). Normwerte für Lungengesunde konnten daher nicht von den

Untersuchungsreihen anderer Autoren übernommen, sondern mußten speziell mit der selbst angewandten Methodik für ein Kollektiv von Lungengesunden ermittelt werden, damit ein Vergleich mit der eigentlich interessierenden Gruppe von Uraemi-Patienten möglich war.

Im einzelnen fand NIELSEN (24) Werte zwischen 1,7 und 4,0 l/min/mm Hg. Er war gleichzeitig der erste, der die Zunahme der Ventilation zur Berechnung verwendete; JULICH (17) ermittelte Werte zwischen 0,8 und 2,4 l/min/mm Hg; LOESCHKE (23) erzielte bei Untersuchungen an Gesunden einen Mittelwert von 3,15 l/min/mm Hg unter Verwendung arterieller pCO_2 -Werte. PAULI (31) untersuchte 25 gesunde Versuchspersonen und gibt einen auf Körperoberfläche bezogenen Mittelwert von 1,97 l/min/m²/mm Hg an. Bei einer mittleren Körperoberfläche von 1,79 qm betrug der mittlere EQ 3,52.

Die eigenen Ergebnisse liegen für das gesunde Kollektiv etwas über denen von LOESCHKE u. Mitarbeitern und von PAULI. Der EQ von 2,17 l/min/m²/mm Hg entspricht einem mittleren EQ von 3,81 - bezogen auf die Totalventilation.

Erwartet wurde, daß Uraemie-Patienten gegenüber CO_2 -Reiz mit einer geringeren Reizantwort reagieren. Daß dieses Phänomen nicht etwa auf atemmechanische Störungen zurückgeht, konnte durch Voruntersuchungen ausgeschlossen werden. NOLTE (27) hat an einer Untersuchungsreihe für die Atemwegs-Resistance einen Normwert von $1,8 \pm 0,5$ cm WS/l/sec, für das intrathorakale Gasvolumen einen Normwert von 2780 ± 680 ml und für die statische Lungen-Compliance einen Normwert von 229 ± 82 ml/cm WS angegeben. Ein Vergleich mit diesen Zahlen ergibt, daß die Ergebnisse für das von uns untersuchte Kollektiv von Uraemikern noch im oberen Normbereich liegen (Tab.III). Daher kann nicht eine Störung im Bereich des "Stellglieds" Lunge als Ursache für einen verminderten Erregbarkeitsquotienten angenommen werden.

Der Befund eines bei chronischer Uraemie verminderten Erregbarkeitsquotienten weist somit auf Veränderungen der zentralen Atemregulation hin. Im Widerspruch zu den eigenen Ergebnissen stehen Untersuchungen von PAULI (31): Danach ist bei

Patienten mit chronischer Azotämie der Erregbarkeitsquotient nicht vermindert, sondern erhöht. PAULI fand eine Zunahme des Erregbarkeitsquotienten von ca. 55 %, während sich aus den eigenen Untersuchungen eine Abnahme des Erregbarkeitsquotienten um 35 % ergibt. Die Ursache für diese Diskrepanz muß letztlich offen bleiben; sie wird durch die unterschiedliche Methodik und ein anders zusammengesetztes Krankengut nur teilweise erklärt.

Die hier untersuchten Uraemie-Patienten standen ohne Ausnahme im Dauerdialyseprogramm. Dadurch waren sowohl die Azotämie als auch die metabolische Azidose vergleichsweise gering. So lag das Bikarbonat mit im Mittel 20,0 mval/l gegenüber der gesunden Kontrollgruppe nur um 3 mval/l niedriger. Das entspricht unter den von KAUFMANN u. ILG (19) angegebenen 5 Schweregraden der uraemischen Azidose lediglich dem Grad II. Trotzdem kompensieren diese Kranken ihre geringe metabolische Azidose nur unvollständig: Die aktuelle H-Ionenkonzentration bleibt mit einem mittleren Blut-pH von 7,33 gegenüber gesunden Kontrollpersonen (pH 7,39) zwar gering, aber statistisch signifikant erniedrigt. Der aus dem Kollektiv der Uraemie-Patienten gewonnene Mittelwert des Atemminutenvolumens von 15,1 l/min spricht zunächst dafür, daß bei chronischer Uraemie eine erhöhte Ruheventilation als Ausdruck eines Kompensationsversuches der vorhandenen metabolischen Azidose nachweisbar ist. Das Ergebnis ist jedoch ganz überwiegend Ausdruck einer meßtechnisch bedingten künstlichen Totraumvergrößerung: Der Mittelwert für das Atemminutenvolumen der gesunden Vergleichsgruppe liegt mit 12,9 l/min nicht signifikant niedriger. Lediglich eine statistisch zu sichernde Erniedrigung des arteriellen Ruhe- pCO_2 von 3 mm Hg spricht dafür, daß die Ruheventilation bei chronischer Uraemie geringgradig gesteigert ist.

Aus diesen Befunden leitet sich die Schlußfolgerung ab, daß Patienten mit chronischer Uraemie die bei ihnen vorhandene metabolische Azidose respiratorisch nur sehr wenig kompensieren. Das steht im Gegensatz zum Verhalten von Patienten, die eine akute metabolische Azidose haben, z.B. Patienten im Coma diabeticum.

Die bei chronischen Uraemie-Patienten gefundene geringe Tendenz zur respiratorischen Kompensation der bestehenden metabolischen Azidose korreliert mit dem Befund eines herabgesetzten Erregbarkeitsquotienten. Als Ursache kommt ein Adaptationsmechanismus des Atemzentrums an eine erhöhte Wasserstoffionenkonzentration im Blut in Betracht.

Interessant mußte die Frage sein, ob eine künstliche Beseitigung der bestehenden metabolischen Azidose - z.B. durch Hämodialyse - geeignet ist, den Erregbarkeitsquotienten zu normalisieren. Die eigenen Untersuchungen beweisen, daß das nicht der Fall ist. Das kann zwei Ursachen haben:

1. Es ist im Bereich der zentralen Regelstrukturen zu einem echten Anpassungsvorgang gekommen, der sich durch eine akute Normalisierung der Wasserstoffionenkonzentration im Blut nicht rückgängig machen läßt.
2. Nicht der Säure-Basen-Status des Blutes ist für das Atemzentrum maßgebend, sondern der Säure-Basen-Status im Liquor cerebrospinalis.

Für die letztere These scheinen Untersuchungen von SCHWAB (32), AGREST et al. (1), LOESCHKE et al. (22) und BÜHLMANN et al. (5) zu sprechen, wonach die Wasserstoffionenkonzentration im Liquor eine zentrale Bedeutung für die Atemregulation besitzt. Während einer wenigen Stunden dauernden Hämodialyse wird der Säure-Basen-Status im Blut sehr rasch normalisiert, während die pH-Veränderungen im Liquor persistieren. Somit ist nicht zu erwarten, daß die Hämodialyse zu einer nennenswerten Änderung des vom Liquor auf das Atemzentrum einwirkenden Reizes führt.

Offen bleiben muß die Frage, ob die verminderte CO_2 -Antwort nicht auf die veränderte Wasserstoffionenkonzentration allein zurückgeht, sondern vielmehr auch Ausdruck einer toxischen Wirkung harnpflichtiger Substanzen auf das Atemzentrum ist. Diese Frage ist deswegen so schwer zu entscheiden, weil die

Konstellation einer chronischen metabolischen Azidose ohne gleichzeitige Azotämie bzw. einer chronischen Azotämie ohne gleichzeitige metabolische Azidose sehr selten ist.

Für die primäre Rolle der erhöhten Wasserstoffionenkonzentration sprechen analoge Befunde bei der respiratorischen Azidose. Auch eine über lange Zeit in der Größenordnung von Monaten bestehende Azidose durch Hyperkapnie infolge pulmonaler Insuffizienz - z.B. bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung - führt zu einer Erniedrigung des Erregbarkeitsquotienten (2,16,34). Da das Atemzentrum nicht zwischen H-Reiz und CO_2 -Reiz unterscheiden kann, wäre es nicht verwunderlich, wenn eine chronische Erhöhung des pCO_2 im Blut den gleichen Adaptationsvorgang auszulösen vermag.

Für die meisten Untersuchungen bei Patienten mit chronischer respiratorischer Azidose gilt der Einwand, daß das Stellglied Lunge nicht intakt ist und somit eine mangelnde Ventilationssteigerung auf einen definierten CO_2 -Reiz hin nicht unbedingt auf den zentralen, sondern möglicherweise ausschließlich den peripheren Teil des Regelkreises zurückgeht (16,37). Dieser Einwand trifft für Patienten mit chronischer metabolischer Azidose nicht zu, da bei ihnen - wie für das eigene Untersuchungsgut nachgewiesen - keine groben Störungen der Atemmechanik vorliegen.

6.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Eine Erhöhung des arteriellen Kohlendruckes bewirkt durch Stimulation des Atemzentrums eine Steigerung der Ventilation. Der Quotient aus Zunahme des Atemminutenvolumens in l/min durch Zunahme des arteriellen Kohlendruckes in mm Hg wird als "Erregbarkeitsquotient" (EQ) bezeichnet.

Mit Hilfe der CO_2 -Rückatmung als Versuchsmodell wurde an 16 Uraemie-Patienten mit chronischer metabolischer Azidose der EQ ermittelt und im Mittel um 35 % niedriger gefunden als bei einem Vergleichskollektiv von 38 Lungengesunden. Durch Lungenfunktionsprüfungen konnten atemmechanische Störungen als Ursache ausgeschlossen werden. Daher spricht der Befund eines verminderten EQ für Veränderungen im Bereich der zentralen Atemregulation.

In Einklang damit steht die Beobachtung, daß Patienten mit chronischer Uraemie die bestehende metabolische Azidose nur geringgradig respiratorisch kompensieren. Als Ursache wird ein Adaptationsmechanismus des Atemzentrums an eine lange Zeit erhöhte Wasserstoffionenkonzentration im Blut diskutiert.

Bei 11 dauerddialysierten Patienten konnte nachgewiesen werden, daß die akute Beseitigung der metabolischen Azidose mittels Hämodialyse den verminderten EQ nicht zu erhöhen vermag. Auf die möglichen Ursachen wird näher eingegangen.

7. L i t e r a t u r

1. Agrest A., E. Roehr u. A. Ruiz-Guinazu:
Säure-Basen-Gleichgewicht des Liquor cerebrospinalis
und des arteriellen Blutes bei Niereninsuffizienz.
Klin. Wschr. 40, 1045 (1962).
2. Alexander J.K., J.R. West, J.A. Wood and D.W. Richards:
Analysis of the respiratory response to carbon dioxide
inhalation in varying clinical states of hypercapnia,
anoxia and acid-base derangement.
J. clin. Invest. 34, 511 (1955).
3. Astrup P.:
A simple electrometric technique for the determination
of carbon dioxide tension in blood and plasma,
total content of carbon dioxide in plasma, and bicarbonate
content in separated plasma at a fixed carbon dioxide
tension (40 mm Hg).
Scand. J. clin. Lab. Invest. 8, 33 (1956).
4. Astrup P., K. Jørgensen, O. Siggaard-Andersen, K. Engel:
The acid-base metabolism.
Lancet 1035 1960/I.
5. Bühlmann A., W. Scheitlin u. P.H. Rossler:
Die Beziehungen zwischen Blut und Liquor cerebrospinalis
bei Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes.
Schweiz. med. Wschr. 93, 427 (1963).
6. Buytendijk H.J.:
Oesophagusdruk en longelasticiteit.
Dissertation, Groningen (1949).
7. Canter H.G. and P.C. Luchsinger:
Effect of a respiratory stimulant on the ventilatory
response to carbon dioxide inhalation.
Amer. J. Med. 37, 386 (1964).
8. Cherniak R.M., E. Brown:
A simple method for measuring total respiratory compliance;
normal values for males.
J. appl. Physiol. 20, 87 (1965).
9. Christie R.V., G.A. Mac Intosh:
The measurement of the intrapleural pressure in man
and its significance.
J. clin. Invest. 13, 279 (1936).
10. Dornhorst A.C., G. A. Leathart:
A method of assessing the mechanical properties of
lungs and airpassages.
Lancet 109, (1952).

11. DuBois A.B., S.Y. Botelho, G.N. Bedell, R. Marshall and J.H. Comroe jr.:
A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects.
J. clin. Invest. 35, 327 (1956).
12. DuBois A.B., and J.H. Comroe jr.:
A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease.
J. clin. Invest. 35, 322 (1956).
13. Geisler L., D.Harberg, U. Cegla u. G. Utz:
Untersuchungen über die CO₂-sensible zentrale Atmungsregulation an Lungengesunden und bei verschiedenen Krankheitsbildern.
Schweiz. med. Wschr. 99, 144 (1969).
14. Gertz K.H., H.H. Loeschke:
Elektrode zur Bestimmung des CO₂-Druckes.
Naturwissenschaften 45, 160 (1958).
15. Gleichmann U., D.W. Lübbers:
Die Messung des Kohlensäuredruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der pCO₂-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der gleichzeitigen Messung von pO₂, pCO₂ und pH im Blut.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 456 (1960).
16. Jäger L.:
Untersuchungen zur Atemregulation bei Asthma bronchiale.
Respiration 25, 216 (1968).
17. Julich H.:
Die Veränderungen der Erregbarkeit des Atemzentrums mit einem Beitrag zur Methodik der Erregbarkeitsbestimmung.
Z. ges. exp. Med. 117, 539 (1951).
18. Julich H. u. E. Julich:
Zur Theorie des summativen Atemreizes.
Z. ges. inn. Med. 1953, 211
19. Kaufmann W. u. R. Ilg:
Säure-Basen-Haushalt bei Nierenerkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 93, 2520 (1968).
20. Lambertsen C.J., R.H. Kough, D.Y. Cooper, G.L. Emmel, H.H. Loeschke, and G.F. Schmidt:
Comparison of relationship of respiratory minute volume to pCO₂ and pH of arterial and internal jugular blood in normal man during hyperventilation produced by low concentrations of CO₂ at 1 atmosphere and by O₂ at 3,0 atmospheres.
J. appl. Physiol. 5, 803 (1953).

21. Loeschke H.H.:
Über Reiz und Erregbarkeit der zentralen Atmungsregulation.
Klin. Wschr. 27, 761 (1949).
22. Loeschke H.H., H.P. Koepchen u. K.H. Gertz:
Über den Einfluß von Wasserstoffionenkonzentration und CO_2 -Druck im Liquor cerebrospinalis auf die Atmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 266, 569 (1958).
23. Loeschke H.H.:
Beziehungen zwischen CO_2 und Atmung.
Anaesthesist 9, 38 (1960).
24. Nielsen M.:
Untersuchungen über die Atemregulation beim Menschen.
Skand. Arch. Physiol. 76, Suppl. 87 (1936).
25. Nolte D.:
Zur Auswertung ganzkörperplethysmographischer Meßergebnisse.
Med. thorac. 24, 371 (1967).
26. Nolte D., E. Reif u. W.T. Ulmer:
Die Ganzkörperplethysmographie.
Respiration 25, 14 (1968).
27. Nolte D.:
Zur Altersabhängigkeit des bronchialen Strömungswiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens.
Beitr. Klin. Tuberk. 139, 80 (1969).
28. Nolte D.:
Pulmonale Regulation des Säure-Basen-Haushaltes.
Med. Wschr. 23, 7 (1969).
29. Nolte D. u. S.E. Streller:
Nachweis der atemstimulierenden Wirkung von PB 89 im CO_2 -Rückatmungsversuch an Lungengesunden.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19, 1914 (1969).
30. Nolte D., S.E. Streller u. G. Schütterle:
Die CO_2 -abhängige Atemregulation bei Kranken mit chronischer metabolischer Azidose infolge Niereninsuffizienz.
76. Tagung der Dtsch. Gesellschaft für inn. Med. (Wiesbaden 1970).
31. Pauli H.G.:
Die respiratorische Säure-Base-Regulation in Physiologie und Klinik.
Basel-Stuttgart: Schwabe (1964).
32. Schwab M.:
Das Säure-Base-Gleichgewicht im arteriellen Blut und Liquor bei chronischer Niereninsuffizienz.
Klin. Wschr. 40, 765 (1962).

33. Siggaard-Andersen O., K. Engel:
A new acid-base nomogram. acid-base data.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 12, 177 (1960).
34. Tenney S.M.:
Ventilatory response to carbon dioxide in pulmonary
emphysema.
J. appl. Physiol. 6, 477 (1954).
35. Ulmer W.T., G. Berta u. G. Reichel:
Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckmessung im ar-
teriellen und Ohrläppchenkapillarblut mit stabili-
sierten Mikroelektroden.
Med. thorac. 20, 235 (1963).
36. Ulmer W.T. u. E. Reif:
Die obstruktiven Erkrankungen der Atemwege.
Dtsch. med. Wschr. 90, 1803 (1965).
37. Ulmer W.T. u. G. Reichel:
Die Atemregulation bei chronisch-obstruktiven Venti-
lationsstörungen.
Med. thorac. 24, 338 (1967).
38. Ulmer W.T., G. Reichel u. D. Nolte:
Die Lungenfunktion
Stuttgart: Thieme (1970).

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. D. Nolte danken für seine Ratschläge und Anregungen, die mir für meine Arbeit eine wertvolle Hilfe waren.

Für die Unterstützung beim experimentellen Teil meiner Arbeit danke ich Fräulein D. Specht ganz herzlich.

L e b e n s l a u f

Am 8. Mai 1944 wurde ich, Stefan Eike Streller, als 4. Kind des Angestellten Hermann Friedrich Streller und seiner Ehefrau Hildegard geb. Schmiedel in Rawitsch/Warthegau geboren. Die Familie siedelte am 21. Januar 1945 nach Dresden über. Mein Vater fiel 3 Wochen vor Kriegsende in Mengen/Württemberg.

Am 1. September 1950 wurde ich in die 34. Grundschule zu Dresden-Cotta eingeschult. Im Herbst 1954 kam ich in den Dresdner Kreuzchor und besuchte damit gleichzeitig die Kreuzschule in Dresden. Beiden gehörte ich bis zu unserem Weggang aus Dresden im August 1961 an.

Über Berlin und Gießen kamen wir am 17. August 1961 nach Darmstadt. Im November des gleichen Jahres ging ich nach Laubach in Oberhessen, wo ich an der dortigen Paul-Gerhardt-Schule am 17. Februar 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1965 immatrikulierte ich mich an der Veterinär-Medizinischen Fakultät der Justus Liebig-Universität Gießen, 1 Semester später an der Medizinischen Fakultät der Friedrich Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Dort legte ich im Frühjahr 1968 die ärztliche Vorprüfung ab. Vom Sommersemester 1968 ab studierte ich wieder in Gießen und bestand dort am 9. Juli 1971 die ärztliche Prüfung.

